Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco)

Über die Wirkung einiger Antiekzematica auf der akanthotisch veränderten Meerschweinchenhaut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philippsuniversität Marburg an der Lahn

vorgelegt von
Helmger Schotola
aus Chemnitz

Marburg 1968

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco)

Über die Wirkung einiger Antiekzematica auf der akanthotisch veränderten Meerschweinchenhaut

VIEW LIBRARY MR.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philippsuniversität Marburg an der Lahn

vorgelegt von
Helmger Schotola
aus Chemnitz

Marburg 1968

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg/Lahn am 19.12.68.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Dekan: Prof. Dr. W. Straub
Referent: Doz. Dr.Dr. K. Salfeld
Correferent: Prof. Dr.C.G. Schirren

Meiner Mutter

in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I: EINLEITUNG	1
A. Akanthose	1
1. Formen der Akanthose	1
2. Methode der Akanthosemessung	1
B. Chemische Substanzen mit akanthogenen Eigenschaften	2
1. Chrysarobin und gelbe Vaseline	2
2. Kohlenwasserstoffe	3
3. Salben	3
4. Chlornitrobenzol	4
5. Vitamin A	4
6. Öle	5
7. Fettstoffe	5
C. Reduzierung der Epidermisdicke	5
1. Cortison	5
2. Ovariektomie	6
3. Enzyminhibitoren	6
D. Nebenwirkungen der Akanthose	6
E. Kritik zum Akanthosetest	7
F. Fragestellung	8
II: DIE ZUR PRÜFUNG GELANGTEN EXTERNA UND IHRE WIRKUNGSWEISE	9
A. Steinkohlenteer	9
B. Ichthyol	12
C. Brillantgrün	13

Seite

III: ÖSTROGENAKANTHOSE 14

A. Möglichkeit der akanthotischen Veränderung durch Östrogene 14

B. Fernwirkung der Östrogene 15

IV: VERSUCHSANLAGE 16

A. Erzeugung einer Östrogenakanthose 16

B. Wahl eines geeigneten Lösungsmittels 17

C. Durchführung der Teste 18

V: ERGEBNISSE 21

A. Östradiol 2gamma/ml (Vorversuch) 21

B. 100% Steinkohlenteer 22

C. 10% Steinkohlenteer 23

D. 2% Steinkohlenteer 24

E. 2% Ichthyol 25

F. 0,5% Brillantgrün 25

VI: DISKUSSION 26

VII: ZUSAMMENFASSUNG 33

VIII: ABBILDUNGEN UND TABELLEN 34

IX: LITERATUR 43

I: E I N L E I T U N G

A: Akanthose

1). Unter einer Akanthose versteht man allgemein eine pathologische Verbreiterung des Rete Malpighi. Die hierbei zu beobachtenden, morphologischen Veränderungen können verschiedenen Ursprungs sein. Nach BERRES (2,3) kann eine Verbreiterung der Epidermis durch Quellung der Zellen ohne aktive Zellvermehrung bewirkt werden.
Eine Akanthose kann nach UNNA (43) durch eine stärkere Durchfeuchtung der Epidermis bedingt sein, was auch im Sinne einer Quellung zu deuten ist.
Beruht die Epidermisverbreiterung auf einer Zunahme der Zellzahl im Str. basale und Str. spinosum, so kann sie durch eine erhöhte Mitoseaktivität bei normalem Zellabbau (Proliferationsakanthose) oder durch einen verlangsamten Abbau bei normaler Zellregeneration (Retentionsakanthose) bewirkt werden. Im Falle der Quellung und Flüssigkeitsansammlung findet man das Bild eines intra- und extrazellulären Ödems, im Falle der gesteigerten Zellregeneration das Bild einer Zellvermehrung.

2). Um die Stärke einer vorliegenden Akanthose feststellen zu können, sind mehrere Messungen an verschiedenen Hautbezirken notwendig. Bei HEITE und RITTER (15) erfolgen die Messungen der Epidermis im senkrechten Abstand zwischen Str. basale und Str. spinosum mit einem Okularmikrometer. Als Messwerte genügen die relativen Dickenangaben, da zwischen der normalen und der akanthotisch veränderten Haut verglichen wird. So wurde am

Vergleich zwischen der akanthotisch verdickten und der normalen Epidermis der Begriff des Akanthosefaktors eingeführt. Da durch verschieden starke Ausprägung des Papillarkörpers die Epidermisbreite erheblichen Schwankungen unterliegt, muß nach HEITE und RITTER (15) das Exzidat in maximal gedehntem Zustand fixiert werden. Ausserdem wird von diesen Autoren vorgeschlagen, daß Kompressionen möglichst vermieden werden müssen und mindestens 25 Einzelmessungen pro Exzidat notwendig sind.

B: Chemische Substanzen mit akanth. Eigenschaften

1). Die Veränderung der Epidermisdicke unter dem Einfluss verschiedener, äusserlich applizierter Pharmaka war wiederholt Gegenstand tierexperimenteller Untersuchungen.
Zur Prüfung von Salben und Salbengrundlagen wurde von BERRES, SCHAAF und anderen Autoren der Akanthosetest verwendet, um die Frage der Hautverträglichkeit zu testen. (1,2,3,36).
Die auf HODARA (18,19) zurückgehende Beobachtung, daß nach Anwendung von Chrysarobin eine akanthotische Epidermisverbreiterung erfolgt, konnte JADASSOHN (21) durch wiederholtes Einreiben von 1%igem Chrysarobin in gelber Vaseline auf die Meerschweinchenhaut bestätigen.
GAUDIN (12) beobachtete, daß nicht nur Chrysarobin mit gelber Vaseline als Grundlage zu einer Epidermisverbreiterung befähigt ist, sondern daß schon gelbe Vaseline allein zur Auslösung einer Akanthose führen kann. Hierbei stellte er fest, daß die beträchtliche Breitenausdehnung der Epidermis mit einer deutlichen Vermehrung der Mitosen einher ging.

2). Die Notwendigkeit einer genauen Prüfung der einzelnen in der Dermatologie verwendeten Externa ergibt sich schon aus dem weitgehenden Unvermögen, bei Kenntnis der chemischen Konfiguration der einzelnen Substrate eine genaue Aussage über ihren biologischen Effekt zu machen. Auf eine Diskordanz zwischen den physikalischen und chemischen Eigenschaften einzelner Stoffe und ihrer biologischen Wirkung weisen BUJARD, JADASSOHN, BRUN und PAILLARD hin (4). Sie beobachteten bei der verschieden konzentrierten Applikation von Kohlenwasserstoffen der Fettsäurereihe C5 - C18 auf die Meerschweinchenzitze teils eine Nekrose, teils eine Stimulierung der Mitosebildung.
SCHAAF (38) konnte eine Abhängigkeit des Akanthosegrades vom chemischen Bau der geprüften Stoffe feststellen. Hierbei kamen die jeweiligen Benzylgruppen, Einfluss von Zahl und Lage mehrfacher Doppelbindungen sowie die Länge der Kohlenstoffketten zur Betrachtung. Auch die Applikation von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren und Alkoholen mit verschiedenen Kettenlängen liess eine Abhängigkeit der entstandenen Akanthose von der Kettenlänge feststellen.

3). In umfangreichen Untersuchungen hat BERRES (1,2,3) Salben, Salbenrohstoffe und Lösungsmittel auf ihre akanthogene Wirkung an der Meerschweinchenflanke untersucht. Hierbei wurde die Epidermisdicke okularmikrometrisch gemessen sowie auf Vakuolenbildung, Kernverklumpung, Auflockerung des Zellverbandes, Blutfüllung der subepidermalen Kapillaren und zelluläre Infiltrate im Corium geachtet.
Die durch Salbenapplikation hervorgerufene Akanthose wird von SCHAAF und GROSS (33) als klinisch unterschwellige Reizwirkung gedeutet, die durch eine verschieden

starke Verträglichkeit der Haut bedingt ist.
HÖFS und TUNGER (20) glauben, daß die verschiedenen Reizqualitäten der untersuchten Testsubstanzen am cutanvasculären Gefäßnetz angreifen und somit eine entzündliche Reaktion verschiedenen Ausmasses bewirken können.

4). Eine wesentliche Bedeutung bei der Entstehung einer Akanthose muß der eventuell vorhandenen, sensibilisierenden Wirkung der verschiedenen Inhaltsstoffe zugesprochen werden. Appliziert man beispielsweise sensibilisierende Substanzen, die mit Chlornitrobenzol verwandt sind, auf Zitzen nicht sensibilisierter Meerschweinchen, so bewirken sie je nach Dosierung eine Erhöhung der Mitoserate oder eine Nekrose.
Dagegen verursachen nicht sensibilisierende Verbindungen der gleichen Substanzgruppe keine oder fast keine Vermehrung der Mitosen sowie keine Nekrosen (7).

5). Mit hoch dosierten Vitamin A Medikationen (tgl. 4000 I.E. oral) konnten STUDER und FREY (41) bei Ratten eine Akanthose erzeugen. Sie berichten über den zeitlichen Ablauf der Epidermisverbreiterung, wobei die am 2. - 4. Tag einsetzende Akanthose um den 12. Tag ihr Maximum erreicht. Danach setzt ein Abklingen der Erscheinungen trotz weiterer Behandlung ein.
Die zeitlichen Bedingungen bei der Entstehung der Akanthose an der Meerschweinchenflanke waren auch Gegenstand der Untersuchungen von BUJARD und Mitarbeitern (5).
Eine einmalige Behandlung mit Erucasäure erzeugte nur eine mässige, kurzdauernde Akanthose mit einem Maximum am 2. Tag und einem völligen Rückgang nach 10 Tagen.

6). In Untersuchungen an der Rattenhaut hat BUTCHER (8) feststellen können, daß die Applikation von Olivenöl und Xylen eine Akanthose und Parakeratose mit Mitosenvermehrung im Str. granulosum bewirkt. Diese Reaktion der Epidermis wird nicht in einer Übertragung des medikamentösen Effektes durch die oberflächlichen Zellen gedeutet. Dagegen werden die aufgetretenen Veränderungen in einer direkten Stimulation der Zellen mit dem Öl gesehen, die durch den Kontakt mit dem Agens bewirkt wird.

7). SCHAAF und GROSS (33,34) haben zahlreiche Stoffgemische aus gesättigten Fettsäuren und Alkohol auf ihr Verhalten gegenüber der Meerschweinchenhaut geprüft. Sie fanden hierbei, daß nach wiederholtem Einreiben bestimmter Stoffe auf die Flankenhaut die Epidermis entweder völlig unverändert blieb, oder eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Verbreiterung erfuhr. Aus diesen Versuchsergebnissen folgerten sie, daß mit diesem Experiment eine Testmethode an Tieren gegeben sei, mit der Pharmaka auf ihr Verhalten gegenüber der Haut geprüft werden können. Seither ist diese Untersuchungsmethode als sogenannter "Akanthosetest" vielfach angewendet worden.

C: Reduzierung der Epidermisdicke

1). Es konnte in den Akanthoseversuchen nicht nur durch bestimmte Substanzen eine Epidermisverbreiterung erzeugt werden. Durch die Wahl besonderer Pharmaka war eine tierexperimentell erzeugte Akanthose wieder zur Rückbildung zu bringen. So konnten STUDER und FREY (41,42) an Untersuchungen der Flankenhaut von Ratten zeigen, daß durch oral verabfolgtes Testosteronpropionat die Epidermis zur Proliferation gebracht werden kann. Durch anschließende Cortisongaben konnte diese erzeugte Akanthose wieder zur Rückbildung gebracht werden.

Diese Beobachtungen wurden durch Untersuchungen von HEITE und ROMMEL (16) bestätigt, die feststellen konnten, daß Hydrocortison und Prednisolon eine signifikante Verringerung einer " Vaseline-Akanthose " an der Meerschweinchenhaut bewirken. Bei stärker ausgeprägten Epidermisverbreitungen war diese Reduktion durch Steroide nicht mehr festzustellen.

2). DUNAIF und FINERTY (11) haben den Einfluß der Ovariektomie auf die Epidermisdicke an praematuren Ratten untersucht. Sie konnten hierbei eine Verminderung der Epidermisbreite finden. Nach lokaler Gabe von geringen Mengen Oestrogen blieb bei diesen ovariektomierten Tieren eine Hautverdünnung aus, es kam zu einer leichten Akanthose.

3). WERLE (45) konnte im Akanthosetest mit einigen Enzyminhibitoren in sehr niedriger Konzentration eine Reduktion der Epidermisbreite herbeiführen. Die stärkste, reduzierende Wirkung zeigten die Enzyminhibitoren, die das Cytochromoyxdasesystem hemmen, sowie die Inhibitoren, die die Sulfhydrylgruppen der einzelnen Enzyme blockieren.

Hieraus kann gefolgert werden, daß der Grad der Akanthose u.a. von der Aktivität oder Hemmung bestimmter Enzyme abhängt.

D: Nebenwirkungen der Akanthose

Bei der Testung von Salben und Salbengrundlagen sowie verschiedenen chemischen Substraten erwies sich, daß die Epidermis nicht nur eine Verbreiterung erfuhr, sondern manchmal mit entzündlichen Erscheinungen reagierte. BERRES (1) konnte feststellen, daß mit steigendem

akanthogenen Effekt einer untersuchten Substanz vermehrt Oedeme und Hyperaemien in der Epidermis und Rundzellinfiltrate im Corium vorzufinden waren. Dagegen ist SCHAAF (34) der Meinung, daß eine akanthogene Wirkung einer Substanz nicht gleichbedeutend mit einer entzündlichen Reizwirkung sein muß. Nach Testung verschiedener Substanzen, die teilweise auch als Salbengrundlage verwendet werden, stellte er fest, daß bei 3o% der Substanzen mit recht hohem Akanthosefaktor keine entzündlichen Nebenwirkungen aufzuweisen waren.

E: Kritik zum Akanthosetest

Durch Akanthoseversuche an Meerschweinchen und Ratten wird wohl die Erkennung der dermatotropen Wirkung verschiedener Pharmaka möglich sein, es stellt sich aber die Frage, ob diese im Tierexperiment gewonnenen Ergebnisse ohne weiteres auf die menschliche Haut übertragen werden können?
Verschiedene Autoren meinen hierzu, daß die tierexperimentellen Ergebnisse mit den klinischen Erfahrungen hinsichtlich der Verträglichkeit von applizierten Pharmaka gut übereinstimmen. Sie glauben, daß der "Akanthosetest", unterstützt durch histologische Untersuchungen auf eventuell aufgetretene, entzündliche Reizwirkungen, zur Prüfung verschiedener Substanzen auf ihre Hautverträglichkeit herangezogen werden kann.
VONKENNEL (44) stellt hierzu fest, daß sich der "Akanthosetest" für die gleiche Substanz an der tierischen und menschlichen Haut analog verhält. Auch VON CZETSCH-LINDENWALD und SCHMIDT - LA BAUME (1o) sehen diesen Test als ein Kriterium der Salbenbeurteilung und meinen, daß man die an der Meerschweinchenhaut gewonnenen Ergebnisse auf die menschliche Haut übertragen kann. Somit erscheint der "Akanthosetest" bis zu einem gewissen Grade

geeignet, die Hautverträglichkeit sowie die Wirkung von äußerlich applizierten Medikamenten tierexperimentell zu prüfen.
Von OBERSTE-LEHN und WIEMANN (30) wurde allerdings der Aussagewert der bisherigen Akanthoseversuche in Zweifel gezogen. Die Autoren fanden nach Appikation von Cu SO4 in Lanolin weder Mitosevermehrungen noch eine Akanthose. Eine Epidermisverbreitarung kann ihrer Meinung nach dadurch vorgetäuscht werden, wenn das Follikelepithel schräg angeschnitten wird.
Ihre Kritik führt sie dahin, daß sie dem Meerschweinchenepithel jegliche Akanthosebildung absprechen, so wie sie an der menschlichen Haut auftritt.
JADASSOHN, BRUN und BUJARD (23) weisen diese Zweifel mit dem Hinweis zurück, daß bei dieser Kritik außer Acht gelassen wurde, daß ein erheblicher Teil der Akanthoseversuche an der Meerschweinchenzitze getestet wurde, die ja bekanntlich ohne Haare sei. Die Frage, ob die Schnittrichtung parallel oder senkrecht zu den Haaren sein soll, ist unwichtig, da hierbei keine signifikanten Differenzen auftreten (35).

F: Fragestellung

Durch bestimmte Salbengrundlagen, Salbenzusätze und andere in der dermatologischen Praxis angewendeten Pharmaka kann ein die Akanthose der Epidermis fördernder sowie hemmender Einfluß ausgeübt werden. Eine antiakanthotische Wirkung im letzteren Sinne ist bei einigen in der dermatologischen Therapie gebräuchlichen Antiekzematika zu erwarten.
Nach SIEMENS (39) besteht über die Wirkungsweise der verschiedenen Teere auf die Haut, ihre Eigenschaft bei der Anwendung sowie ihre therapeutisch anzuwendende Konzentration keine Klarheit.
Nachdem KESPER (27) zeigen konnte, daß konzentrierte

Teere keinen "positiv therapeutischen" Effekt über längere Zeit auf die tierexperimentell erzeugte Akanthose der Meerschweinchenzitze haben, soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, wie sich Antiekzematica in niedriger Ausführung gegenüber der Östrogenakanthose verhalten.

II: DIE ZUR PRÜFUNG GELANGTEN EXTERNA UND IHRE WIRKUNGSWEISE

A: Steinkohlenteer

GOTTRON (13) hält die Teerbehandlung des endogenen Ekzems wegen der unzureichenden Wirksamkeit von Cortisonsalben auf lichenifizierte Hautbezirke als lokale Basistherapie für unumgänglich. Bei der Therapie des chronischen Ekzems sieht MIESCHER (28) den Teer als unentbehrliches Externum an, dem er neben einer antibakteriellen Wirkung auch juckreizstillende, reduzierende und gefäßverengende Eigenschaften zuspricht.
Diese klinischen Erscheinungen der Juckreizlinderung, Abkühlung und Abschwellung sind Folgen einer schwach reduzierenden, beständigen Einwirkung "aller" Teerbestandteile auf das cutane Gewebe. Dagegen führen die einzelnen Komponenten, aus denen Teere bestehen, bei isoliert angewandter Applikation zu keinem Erfolg bei der Ekzembehandlung. Ihre optimale Wirkung resultiert erst aus der Gesamtwirkung der einzelnen Fraktionen.
Den zahlreichen verschiedenartig wirkenden Einzelbestandteilen der Teere kommt nach UNNA (43) erst die Wirkung bei gemeinsamer Anwendung zu, sich zu einem manifesten

Effekt zu kombinieren, indem sich die juckreizstillenden und antiseptischen Wirkungen summieren. Diese Effekte sind aber bei den verschiedenen Teersorten nicht gleich.

Steinkohlenteer unterscheidet sich ganz allgemein von den Holzteeren , wie Birkenholz-, oder Buchenholzteer, durch einen höheren Gehalt an Phenolen sowie an Pech. Ausserdem ist sein Gehalt an basisch reagierenden Verbindungen der Pyridinreihe grösser. Durch diese Substanzen, zu denen auch Naphtalin und Anthracenderivate gehören, ist seine Fettlöslichkeit und seine sauere Reaktion bedingt (21).

Die Phenole des Steinkohlenteers scheinen nach CZETSCH-Lindenwald und SCHMIDT-LA BAUME die Ursache der anästhesierenden, juckreizstillenden sowie antimykotischen Wirkung zu sein. Den Kohlenwasserstoffen der Benzol-, Naphtalin-, und Anthracen reihe wird die heilende Wirkung zugesprochen (9,10).

Auch die Resorption der einzelnen Teersorten wechselt stark und ist von der recht unterschiedlichen Teerbeschaffenheit abhängig, die wiederum je nach Kohlensorte und Schweltemperatur schwanken kann. Keining und Braun-Falco (26) sehen als Prototyp eines Steinkohlenteers den in Gaswerken bei trockener Destillation als Abfallprodukt entstehenden,unverarbeiteten Teer an (frz. Goudron), der bei der Ekzemtherapie verträglicher und wirksamer ist als die meisten chemisch verarbeiteten Teere.

Wie ist die antiekzematische Wirkung des Steinkohlenteers zu erklären?

Nach UNNA (43) ist die reduzierende Teerwirkung nicht nur auf das Str. corneum beschränkt. Die Wirksamkeit auf die gefäßführende Schicht der Haut ist ebenso bedeutsam. UNNA bezeichnet diese Gefäßwirkung als nachhaltige Verkleinerung, Verengerung und Verkürzung des gesamten Kapillarsystems. Hieraus ergibt sich die Abschwellung des entzündlichen Gewebes unter der Teerbehandlung.

Dagegen sieht GOTTRON (13) eine hyperämische Gefäßwirkung unter der Steinkohlenteerbehandlung zustande kommen. Es treten u.a. an den oberen Epidermislagen chemische Veränderungen auf, die durch den Gehalt des Teeres an Neutralfetten und Fettsäuren bedingt sind. Dieses wird als günstige Beeinflussung bei Talgarmut der Oberhaut angesehen. Eine Hyperämie ist schon dadurch bemerkbar, daß sich ein frisch geteerter, lichenifizierter Hautbezirk längere Zeit hindurch wärmer anfühlt, als seine nicht bestrichene Umgebung. Diese Feststellung legt die Deutung nahe, daß die Steigerung der capillaren Durchblutung eine der angreifenden Wirkungen der Teerbehandlung ist.

Der Steinkohlenteer verfügt über einen grösseren therapeutischen Effekt als die verschiedenen Holzteere. Es muß bei seiner Anwendung aber in Kauf genommen werden, daß er leichter die Reizschwelle seiner therapeutisch erhofften Wirkung überschreitet.

Durch die pechhaltigen Bestandteile des Steinkohlenteers droht bei zeitlich längerer Anwendung die Gefahr, daß es durch Verschluß der Follikel- und Talgdrüsenausgänge zu einer Teerakne kommen kann. Auch kann die Teerbehandlung über grössere Flächen als ein Viertel des Körpers zu Intoxikationen führen.

Bei Nierenerkrankungen sind Teere kontraindiziert (9,10).

Die Gefahr einer Entwicklung von Hautcarcinomen bei der Teerbehandlung ist nur nach jahrelangem, kontinuierlichen Kontakt gegeben, was bei der kurzdauernden Teerapplikation in der Ekzembehandlung nicht der Fall ist. Dagegen sind Teercarcinome(Spinaliome) bei Teerarbeitern infolge chronischer Hautreizung mit Teerstoffen hinreichend bekannt (vgl. Schornsteinfegerkrebs).

Es wurden bisher schon Untersuchungen mit Steinkohlenteeren durchgeführt. HAXTHAUSEN (14) konnte bei der Anwendung dieses Externums keinen therapeutischen Erfolg auf einer allergischen Kontaktdermatitis feststellen. Mit 1%iger Hydrocortisonsalbe, Steinkohlenteer und

leerer Kontrollstelle wurde eine experimentell hervorgerufene ekzematöse Reaktion im sog. "Patchtest" behandelt. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied mit oder ohne Behandlung zwischen den einzelnen Teststellen. SCHAAF und GROSS (37) haben im "Akanthosetest" auch Steinkohlenteer sowie einzelne Steinkohlenteerfraktionen in 5%iger und 10%iger Konzentration geprüft. Rohteer sowie der über 250° siedende Destillationsrückstand führten zu einer verstärkten Epidermisverbreiterung. Der akanthotische Effekt der basischen und saueren Bestandteile mit einem Siedepunkt unter 250° war bedeutend geringer. Von ORTH (31) wurde in diesem Zusammenhang erstmalig über die Einwirkung von reinem Steinkohlenteer sowie Holzteeren auf die gesunde Meerschweinchenflanke in Abhängigkeit der Zeit berichtet. Bei allen zur Prüfung gelangten Teeren zeigte sich neben einer verschieden stark ausgeprägten, entzündlichen Reaktion der Haut eine Epidermisverbreiterung der behandelten Flanke im Vergleich zur Kontrollseite. Histologisch trat eine Vermehrung der Zellzahl im Str. granulosum und Str. spinosum auf. Zum anderen konnte eine Abhängigkeit der Epidermisverbreiterung von der Applikationsdauer festgestellt werden. Jeweils am 9. Tag nach Behandlungsbeginn wurde ein Maximum der Epidermisverdickung beobachtet, das sich nach Absetzen der Teerbestreichung wieder zurückbildete.

B: Ichthyol

Bei der Behandlung des chronischen Ekzems werden in der Dermatotherapie auch schwefelhaltige Schieferöle appliziert. Bei der trockenen Destillation von fossilen Fischresten enthaltenden Schiefern (Seefelder Schiefer) erhält man einen öligen, schwefelhaltigen Teer. Durch Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure wird das Produkt Ichthyol gewonnen. Infolge seiner Schwefelkomponente (10%) und

seiner ungesättigten Bestandteile wirkt Ichthyol reduzierend, gefäßverengend, antiseptisch und austrocknend MØLLER (29).

C: Brillantgrün

Dieser Triphenylfarbstoff wird in 0,5%iger bis 2%iger Ausführung in der Behandlung von Furunkulosen, Pyodermien, Trichophytia profunda und Ulcus molle benutzt. Seinem adstringierenden und antiseptischen Effekt verdankt Brillantgrün seine gute Wirkung bei nässenden Hautkrankheiten und bei impetigoähnlichen Veränderungen. In einer Verdünnung von 1:10 Millionen vermag es noch eine Wirkung auf grampositive Bakterien zu entfalten PAETZOLT (32).

III: Ö S T R O G E N A K A N T H O S E

A: Möglichkeit der akanthotischen Veränderung durch Östrogene

Durch die bei SCHAAF (37) und ORTH (31) gewählten Versuchsbedingungen ist es wohl möglich, eine Aussage über den epidermisverändernden Effekt der Teere bei normaler Haut zu machen, über die Wirkung und Konzentrationsabhängigkeit von Steinkohlenteer, Ichthyol und Brillantgrün bei der akanthotisch veränderten Haut besteht nach wie vor keine Klarheit.

Es schien daher naheliegend, in der vorliegenden Arbeit dahingehend eine Veränderung der Versuchsanlage vorzunehmen, daß die Wirkungsweise der untersuchten Substrate an bereits akanthotisch veränderter Haut getestet wurde.

Durch Untersuchungen an der geschlechtsspezifisch reagierenden Zitze des Meerschweinchens konnten JADASSOHN und Mitarbeiter (6) zeigen, daß eine einmalige Applikation von Östrogen die Epidermis der Zitze beträchtlich zu stimulieren vermag. Die Behandlung mit nur einem Tropfen einer Hormöstrollösung von 2 gamma/ml löste eine Akanthose und eine gesteigerte Mitoseaktivität aus, die noch nach 200 Tagen deutlich nachweisbar war. Auffällig ist hierbei nicht nur die starke Ausbildung der Akanthose, sondern das vor allem zeitlich schnelle Maß der Epithelproliferation, die nach 4 Tagen schon deutlich ausgeprägt war. Die Tatsache, daß ein hochdifferenziertes Gewebe, wie es die Epidermis darstellt, sein Volumen in wenigen Tagen um ein Vielfaches vermehren kann, bezeichnet JADASSOHN (24) ein "travail épithelial".

Die Bedeutung geringer Östrogendosen bei lokaler Applikation zeigten auch die Untersuchungen von DUNAIF (11). Ovariektomierte Ratten reagierten auf Injektion von hohen Östrogendosen mit einer Verdünnerung der Epidermis und Abnahme der Mitosen-, und Zellzahl. Geringe Östrogenmengen gingen bei lokaler Applikation mit einer Proliferation der Epidermis einher.

B: Fernwirkung der Östrogene

Bei der Behandlung mit östrogenen Stoffen erhebt sich die Frage, ob durch percutane Anwendung von Sexualhormonen nur eine lokale, den Applikationsort betreffende Wirkung auftritt, oder ob neben der lokalen Erscheinung auch ein Ferneffekt vorhanden ist.
Hierzu konnte STADLIN (40) feststellen, daß eine percutane Applikation von weiblichen Geschlechtshormonen im Nacken der Tiere zu einer Zitzenvergrösserung mit Mitosevermehrung führt.
Auch JADASSOHN und FIERZ (25) konnten eine Fernwirkung percutan applizierter Östrogene nachweisen. Sie konnten nach Behandlung nur einer Zitze mit Sexualhormon ein Wachstum der unbehandelten, korrelierenden Zitze beobachten. JADASSOHN unterscheidet bei der akanthotischen Wirkung der Sexualhormone einen lokalen Effekt, der zu einer beträchtlichen Epidermisverbreiterung am Ort der Einreibung führt, von einem hämatogenen Effekt. Hierbei soll das auf der behandelten Zitze resorbierte Östradiol auf dem Blutweg zu einer Akanthose der nicht behandelten Zitze führen.
Da in den vorliegenden Untersuchungen eine Proliferationsakanthose auf beiden Meerschweinchenzitzen durch östrogene Substanzen erzeugt wurde, ist bei der Auswertung der Ergebnisse die Fernwirkung des Sexualhormons nicht weiter zu beachten.

IV: V E R S U C H S A N L A G E

A: Erzeugung einer Östrogenakanthose

Am Tage vor Versuchsbeginn wurde der Haarbezirk um beide Zitzenvorhöfe etwa 200 g schwerer, weiblicher Meerschweinchen vorsichtig mit einer elektrischen Rasierschere freigeschoren. Es wurden in jeden Stall jeweils drei Tiere gesetzt, weil späterhin an bestimmten Versuchstagen drei Tiere getötet und die gleich behandelten Zitzen entnommen werden sollten. Während der gesamten Versuchszeit waren für alle Meerschweinchen die Stall- und Futterbedingungen gleich.
Auf beide Zitzen - die zu behandelnde und die Kontrollzitze - wurde an 9 aufeinanderfolgenden Tagen zur gleichen Tageszeit mittels Gummifingerling je ein Tropfen einer Östradiollösung (2 gamma/ml Menformon in Azeton gelöst) unter leichtem Druck verrieben. Am 10. Versuchstag, einen Tag nach der letzten Östradiolbehandlung, sind beide Zitzen zur Prüfung der verschiedenen Antiekzematica auf ihren antiakanthotischen Effekt vorbereitet.
Möglicherweise ist es zu diesem Zeitpunkt zu der von STADLIN und JADASSOHN (25,40) beschriebenen Fernwirkung des Sexualhormons gekommen. Dieser Effekt scheint in den vorliegenden Versuchen nur eine geringe Bedeutung zu haben, denn es wurden beide Zitzen gleichmässig behandelt.
Durch die Vorbehandlung mit Östrogen konnte eine veränderte Ausgangslage der Zitzen eines jeden Versuchstieres erzielt werden, wie sie beim vielgestaltigen Bild des Ekzems annähernd zu finden ist. Auch das Ekzem ist durch Akanthose und Hyperämie im Bereich des Coriums sowie durch exsudative Erscheinungen gekennzeichnet.

B: Wahl eines geeigneten Lösungsmittels

Um Testsubstanzen bei niedrigen Konzentrationen (2% und 1o%) in ihrer epidermalen Wirkungsweise uneingeschränkt beurteilen zu können, ist es notwendig, ein Lösungsmittel zu finden, das keinen oder nur einen geringen akanthotischen Effekt besitzt. Wie eingangs erwähnt (12), kann schon eine der handelsüblichen Salbengrundlagen, wie gelbe Vaseline, zur Auslösung einer beträchtlichen Akanthose befähigt sein. Dieses Verhalten eines Lösungsmittels würde bei Anwendung desselben im vorliegenden "Akanthosetest" die Ergebnisse nicht unwesentlich beeinflussen. Aus diesem Grunde ist zur Verdünnung der untersuchten Substanzen Carbowachs 4oo - ein Polyäthylenglycol - zur Anwendung gekommen. Dieses Polymerisationsprodukt des Äthylenglycols mit relativ hohem Molekulargewicht ist in Wasser frei löslich und wird als gutes Lösungsmittel bezeichnet, MØLLER (29).

Studien über die Toxizität der Carbowachse haben diese Lösungssubstanzen als geringgradig toxisch erwiesen. Eine Fähigkeit zur Sensibilisierung der Haut konnte jedoch nicht festgestellt werden, wie SCHAAR (34) zeigen konnte.

Nach den Untersuchungen von KESPER (27) ist anzunehmen, daß sich Carbowachs 4oo praktisch indifferent gegenüber der Zitzenepidermis des Meerschweinchens verhält. Es zeigt sich, daß das Abweichen des Akanthosefaktors vom Idealwert 1,0 kein Anzeichen für die akanthogene Wirkung dieses Lösungsmittels ist, sondern daß die geringen Schwankungen innerhalb der Fehlerbreite dieser Untersuchungsmethode liegen.

C: Durchführung der Teste

Einen Tag nach der letzten Östradiol-Behandlung, also am 1o. Versuchstag wurden jeweils ein Tropfen der zu untersuchenden Substanzen Steinkohlenteer und Ichthyol unter leichtem Druck in die linke Zitze eines jeden Versuchstieres eine halbe Minute mittels Gummifingerling eingerieben. Bei der Untersuchung von Brillantgrün, das in Aceton gelöst wurde, wurde anstelle einer Gummikappe ein kleiner Pinsel zum Auftragen der Farblösung verwendet. Die korrelierenden rechten Zitzen wurden zur gleichen Zeit mit dem gleichen Druck eine halbe Minute lang ohne Testsubstanz nur mit einem Fingerling, bzw. Pinsel gerieben. Dieser gleichbleibende Behandlungsmodus wurde bei Ichthyol und Brillantgrün an den folgenden 7 Tagen, bei Steinkohlenteer in 2%iger und 1o%iger Ausführung an den folgenden 19 Tagen wiederholt. Bei der Intervallbehandlung mit purem Steinkohlenteer wurde zu Beginn 2 Tage lang die Testsubstanz appliziert, es folgte bei allen Tieren dieser Serie ein behandlungsfreier Zeitraum von 3 Tagen. Hiernach wurden alle Tiere wiederum 3 Tage lang mit Teer behandelt. In den folgenden 3 Tagen wurde die eine Hälfte der verbliebenen Tiere mit 1oo%igem Steinkohlenteer weiterbehandelt, während die andere Hälfte der Tiere ohne Teerapplikation blieb und nur mit leerem Fingerling gerieben wurde.

Am 1., 2., 9., 16., 3o. Tag sowie zusätzlich bei Steinkohlenteer am 19., 21., 25. Tag nach Applikationsbeginn der Testsubstanzen wurden jeweils drei Tiere zur gleichen Zeit durch Nackenschlag getötet. Beide Zitzen, die Behandelte und die Kontrollzitze, wurden mit dem umgebenden Zitzenvorhof (1o x 1o mm) abpräpariert, vorsichtig auf ein Stückchen Pappkarton gespannt und in 1o%igem Formalin fixiert.

Die folgende histologische Aufarbeitungstechnik wurde konstant gehalten, um die nicht zu vermeidende Schrumpfung der Präparate möglichst klein zu halten und eine gewisse Gleichmäßigkeit zu erzielen. Im Einzelnen wurden die auf Pappkarton gespannten Präparate mit der aufsteigenden Alkoholreihe, Zedernholzöl, Xylol sowie weichem und hartem Paraffin behandelt.
Das Einbetten der Zitzen erfolgte in genau senkrechter Stellung, um beim Schneiden der Paraffinblöcke mit dem Mikrotom die Präparate im Längsverlauf, möglichst entlang des in Zitzenmitte gelegenen Milchgangs, zu treffen.

Ebenso wurde genau auf die normierte Messerstellung des Mikrotoms (7 µ) geachtet, um bei der histologischen Beurteilung sowie der okularmikrometrischen Messung der Epidermisbreite keine unregelmäßigen Schnitte zu bewerten.
Nach folgendem Schema wurden die histologischen Schnitte im Einzelnen gefärbt:

1. Entparaffinieren:	Xylol 1	5 min
	Xylol 2	5 min
	Alkohol 1oo%	5 min
	Alkohol 96%	5 min
	Alkohol 8o%	5 min
2. Färben:	Hämalaun	15 min
	wässern	15 min
	Erythrosin	1o sek
	mit Wasser spülen	
3. Entwässern:	Alkohol 7o%	3 min
	Alkohol 8o%	3 min
	Alkohol 1oo%	5 min
	Xylol 1	5 min
	Xylol 2	5 min
	eindeckeln	
	2 Std. trocknen	

Bei jedem Schnitt wurde die Epidermisdicke an 1o verschiedenen Einzelstellen gemessen, die über den gesamten Längsschnitt eines jeden Präparates verteilt lagen.
Es wurde mit einem Okularmikrometer der Abstand zwischen Str. lucidum und Str. basale in willkürlichen Mikrometereinheiten bestimmt.
Das Str. corneum wurde unberücksichtigt gelassen, zumal es sich in der histologischen Aufarbeitung oft abgelöst hat.

Somit liegen von jeder Zitze 4o Einzelmessungen vor, deren Summe als Ergebnis der Dickenmessung der betreffenden Epidermis verwendet wurde. Im Rechts-Linksvergleich der einzeln bestimmten Gesamtsummen wurde der Akanthosefaktor für jedes Tier gesondert an den Tagen der Exicision ermittelt.
Da diese Faktoren in mitunter nicht unerheblichem Maße differierten, wurden an den entsprechenden Excisionstagen je drei Tiere zur Beurteilung herangezogen. Weil erst nach Auftreten der Östrogenakanthose die Wirkung der untersuchten Substrate auf die Haut gemessen wurde, sind die Einzelergebnisse im Rechts-Linksvergleich als

sogenannter "Akanthose-Variationsfaktor"

gleich sekundärer Akanthosefaktor bewertet worden.

$$AVF = \frac{\text{Epidermisdicke der mit Substanz behandelten Zitze}}{\text{Epidermisdicke der Kontrollzitze}}$$

Liegt bei den gewonnenen Ergebnissen der AVF über dem Wert 1,0, so hat unter der Behandlung die Akanthose zugenommen. Ist eine Verminderung des AVF unter 1,0 festzustellen, so ist es unter der Behandlung zu einer Reduzierung der Epidermisdicke gekommen.

V: E R G E B N I S S E

A: Östradiol 2 gamma/ml (Vorversuch)

Applikationsdauer: 9 Tage

Um das Ausmaß der durch Östradiol erzeugten Akanthose zu bestimmen, wurde in einem Vorversuch bei drei der mit Sexualhormon behandelten Tiere der Grad der Akanthose bestimmt. Es fand sich, wie Tabelle 1 zeigt, im Rechts-Linksvergleich ein Akanthosefaktor von 3,3.
Die behandelten Zitzen zeichneten sich im Vergleich zur normalen Zitzenhaut auf der gegenüberliegenden Seite durch eine Vermehrung der Zellzahl im Str. spinosum und Str. granulosum sowie durch ein inter- und intrazelluläres Ödem der Stachelzellschicht aus. Die einzelnen Zellen waren deutlich gequollen und von runder bis leicht ovalärer Gestalt. Die dunkelblau gefärbten, etwas länglichen Kerne sind teilweise randständig, manchmal auch von einem breiten Plasmasaum umgeben.
Das Str. basale ist ein- bis zweischichtig und weist große polygonale, zum Teil zylindrische Zellen auf. Die Grenze zum Corium ist nicht scharf abgrenzbar. An manchen Stellen ragen schmalbändrige Zellinfiltrate bis in das Str. spinosum herein.
Die zeitliche Abhängigkeit dieser histologischen Veränderungen wurde nicht weiter untersucht.
JADASSOHN (6) berichtet noch nach 2oo Tagen von einer deutlichen Akanthose sowie gesteigerten Mitoseaktivität der Epidermis.

B: Versuch I: Steinkohlenteer 100%

Applikationsdauer: 11 Tage
mit Unterbrechung

Nachdem KESPER (27) zeigen konnte, daß bei der Behandlung mit purem Steinkohlenteer in der ersten Zeit der Applikation die Epidermisdicke der Östrogenakanthose vermindert werden kann, sollte in diesem Versuch geprüft werden, ob sich durch eine Intervall-Behandlung dieser therapeutisch günstige Effekt verlängern läßt. Wie aus Abb. I. hervorgeht, ist es bei der behandelten Zitze im Vergleich zur korrelierenden Seite nach dem 2. Tag zu einer geringen Verminderung der Epidermisdicke gekommen. (AVF = 0,92).
Unter der dreitägigen Aussetzung der Teerbehandlung ist dieser Effekt wieder rückläufig, sodaß schon am 5. Tag der Serie fast der Ausgangswert (AVF = 0,98) am Ende der Vorbehandlung mit Östradiol festzustellen ist.
Nach der nun folgenden dreitägigen Teerapplikation kommt es zu einem weiteren Anstieg der Epidermisverbreiterung, der auch nach einer anschliessenden dreitägigen Aussetzung der Behandlung kontinuierlich zunimmt (AVF = 1,26).
Während dieser letzten 3 Tage wurden auch 3 Tiere mit purem Steinkohlenteer weiterbehandelt. Es zeigte sich deutlich, daß im Vergleich zu den letzten 3 nicht behandelten Tieren die Epidermisverbreiterung sehr deutlich gestiegen ist (AVF = 1,69).
Die Zellen sind am 11. Tag deutlich gequollen und von einem interzellulären Ödem auseinandergedrängt. Die Mitosenzahl ist deutlich vermehrt. Die von hellen Plasmasäumen umgebenen, deutlich gefärbten Zellkerne weisen eine reticuläre Innenstruktur auf.

C: Versuch II: Steinkohlenteer 1o% in Carbowachs 4oo

Applikationsdauer: 2o Tage

Reiner Steinkohlenteer konnte nur in den ersten Tagen der Behandlung die durch Östrogen induzierte Epidermis zu einer Verminderung der Dicke bringen, (27). Wie Versuch I zeigt, ist auch durch eine Intervall-Behandlung mit unverdünntem Steinkohlenteer keine therapeutisch verwertbare Reduktion der Haut zu erreichen.
Im vorliegenden Versuch soll festgestellt werden, ob dieser die Epidermis vermindernde Effekt durch Steinkohlenteer in 1o%iger Ausführung erreichbar ist.

Abb. II und Tabelle 3 zeigen, daß sich nach eintägiger Teerbehandlung die Epidermisdicke auf einen AVF von o,82 vermindert hat. Bereits einen Tag später, am 2. Tag der Behandlung, ist der anfängliche, die Epidermis reduzierende Effekt bei zweien der Versuchstiere zu einer geringen Akanthoseerhöhung umgeschlagen. Bei der weiterhin anhaltenden Teerbehandlung nimmt diese Reaktionsweise bis zum 9. Tag zu, (AVF = 1,34).
Die Zellen sind stark vergrößert und haben gut erkennbare Zellgrenzen. Vielerorts sind die dunkel gefärbten Zellkerne an den Zellrand verlagert. Im Str. spinosum werden die Zellen durch ein interzelluläres Ödem auseinandergedrängt. Die Anzahl der sichtbaren Mitosen hat stark zugenommen. Vom Corium aus ziehen Rundzellinfiltrate straßenförmig in die Epidermis ein. Auch perivasculäre Infiltrate sind deutlich sichtbar.
Vom 9. Tag ab vermindert sich die Akanthose und erreicht am 16. Tag der Teerapplikation etwa die Hälfte zwischen Ausgangswert zu Beginn der Behandlung und dem Akanthosegrad am 9. Tag, (AVF = 1,17).

Von diesem Zeitpunkt ab nimmt die Akanthose bis einen Tag nach Absetzen der Teerbehandlung leicht zu, (AVF = 1,26). Am 3o. Tag nähert sich die Epidermisverbreiterung langsam dem Ausgangswert.

Bei fast allen Tieren dieser Serie trat bei täglicher Teerapplikation innerhalb der ersten 1o Tage ein Haarverlust des die behandelten Zitzen umgebenden Hautbezirks auf. Diese Erscheinung war jedoch nicht bei allen Tieren gleichmäßig ausgeprägt. Um den 25. Tag, also 5 Tage nach Absetzen der Behandlung, konnte ein erneutes Wachstum der Haare festgestellt werden.

D: Versuch III: Steinkohlenteer 2% in Carbowachs 4oo

Applikationsdauer: 2o Tage

Wie aus Abb. III hervorgeht, nimmt die Epidermisdicke der mit dieser Teerausführung behandelten Zitzen im Vergleich zur Kontrollzitze bis zum 9. Tag fast kontinuierlich zu, (AVF = 1,28). Bis zu diesem Zeitpunkt, also einen Tag nachdem die Akanthose weiterhin zunimmt, ist im Str. spinosum die Zellzahl um 2 Schichten gegenüber der Kontrollzitze vermehrt. Das durch die Östradiol-Vorbehandlung entstandene intra- und interzelluläre Ödem der Stachelzellschicht hat sich weiter ausgebildet.
Im übrigen ähnelt das histologische Bild dem der Serie mit 1o%igem Steinkohlenteer.
Im weiteren Verlauf der Applikation nimmt die Akanthose geringfügig ab und nähert sich nach Absetzen der Teerbehandlung dem Ausgangswert 1,0.
Auch die entzündlichen Erscheinungen vermindern sich allmählich. Siehe Tabelle 4.

E: Versuch IV: Ichthyol 2% in Carbowachs 400

Applikationsdauer: 9 Tage

Das Verhalten einer 2%igen Ichthyollösung auf eine Östrogenakanthose zeigt Abb. IV. und Tabelle 5.

Es wird hier ersichtlich, daß die Epidermisdicke unter dem Einfluß dieser niedrig konzentrierten Ichthyolausfertigung bis zum 5. Tag kontinuierlich abnimmt.
Der AVF beträgt 0,76.
Auch beim intra- und interzellulären Ödem im Str. spinosum sowie bei den im Corium gelegenen entzündlichen Erscheinungen ist ein Rückgang zu verzeichnen.
In den folgenden 3 Tagen läßt dieser Effekt jedoch unter der weiteren Behandlung nach, sodaß am 9. Tag ein AVF von 0,96 resultiert. Im weiteren Verlauf nimmt die Breitenausdehnung der Epidermis bis zum 16. Tag wieder ab und nähert sich am 30. Tag dem Ausgangswert bei Behandlungsbeginn.

F: Versuch V: Brillantgrün 0,5% in Azeton

Applikationsdauer: 9 Tage

Wie aus Abb. V. und Tabelle 6 hervorgeht, nimmt die Breitenausdehnung der behandelten Zitzenepidermis unter der Behandlung bis zum 2. Tag etwas, in den weiteren Tagen jedoch in beträchtlichem Maße zu. Nach Absetzen des Farbstoffes ist ein Rückgang des AVF von 1,17 auf 0,97 festzustellen. Im weiteren Verlauf steigt der Akanthosewert geringfügig an und vermindert sich bis zum 30. Tag allmählich zum Ausgangswert der Behandlung.
Um den 9. Tag bildeten sich auf dem Vorhofbezirk der Zitzen kleine, intraepidermal gelegene Pusteln. Diese Efflorescenzen traten auf der Zitze selber nicht auf.
Dieser toxische Effekt zeigte sich in einer zusammenhängenden Kruste. Er trat bei einigen Tieren nur angedeutet auf.

VI: D I S K U S S I O N

Viele Dermatosen, die mit Teeren und teerhaltigen Substanzen behandelt werden, gehen mit einer Akanthose einher. In der vorliegenden Arbeit sollte der Frage nachgegangen werden, wie sich eine tierexperimentell durch Östrogen erzeugte Akanthose unter der Applikation verschiedener, niedrig konzentrierter Teerzubereitungen verhält.

Vorversuch: BUJARD (5,6) konnte nach einer einmaligen Applikation von 2 gamma/ml Hormöstrol auf die Meerschweinchenzitze eine Epidermisverbreiterung auf das Vierfache feststellen.
Bei Nachprüfung dieses Ergebnisses wurde im Vorversuch bei der gleichen Konzentration eine ca. dreifache Verbreiterung der Zitzenepidermis gefunden. Siehe Tabelle 1. Neben der Proliferationsakanthose haben im Gegensatz zu den Beobachtungen von BUJARD (5,6) auch entzündliche Reaktionen zu der Epidermisverbreiterung beigetragen, wie das intra- und interzelluläre Ödem im Str. spinosum, sowie die Hyperämie im Corium und perivasculäre Rundzellinfiltrate zeigen.

Versuch I: Bei tierexperimentellen Untersuchungen mit reinem Steinkohlenteer an der mit Östrogen vorbehandelten Meerschweinchenzitze konnte KESPER (27) feststellen, daß der Zeitfaktor in der Behandlung mit Teeren eine entscheidende Rolle spielt. Es zeigte sich, daß die 100%ige Ausfertigung des Steinkohlenteers bis zum 9. Tag günstig auf die vorher erzeugten Hautveränderungen an der Zitze wirkte.

Hierbei wurde ein antiakanthotischer Effekt festgestellt. Das inter- und intrazelluläre Ödem im Str. spinosum sowie die entzündlichen Erscheinungen im Corium wurden reduziert. Bei Fortführung der Behandlung über den 9. Tag hinaus erwies sich jedoch der reine Steinkohlenteer in steigendem Maße als Reizfaktor für die Zitzenhaut. KESPER (27) folgert hieraus, daß nur eine kurze Teerbehandlung eine günstigen Einfluß auf Akanthose und entzündliche Reizerscheinungen hat.

Im vorliegenden Versuch sollte die Frage geklärt werden, ob auch durch dreitägige Intervallbehandlung mit 1oo%igem Steinkohlenteer die bei KESPER beschriebene Reduktion der Epidermisdicke erzielt oder sogar zeitlich verlängert werden kann.
Dieser erwünschte Effekt trat auch, wie Abb. I zeigt, am 2. Tag nach Behandlungsbeginn ein, (AVF = 0,92).
In der folgenden dreitägigen Behandlungspause konnte der erzielte antiakanthotische Effekt nicht beibehalten werden.
Unter der anschließenden sechstägigen Teerapplikation nimmt der Grad der sich ausbildenden Akanthose gegenüber der Kontrollzitze stark zu, (AVF = 1,69). Auch das inter- und intrazelluläre Ödem im Str. spinosum und die entzündlichen Reaktionen im Corium werden verstärkt. Das Absetzen der Teerbehandlung in den letzten 3 Tagen erweist sich gegenüber der Weiterbehandlung als günstiger, denn es kommt zu einer geringeren Verstärkung der Akanthose.

Der von KESPER in den ersten Behandlungstagen festgestellte günstige Einfluß von 1oo%igem Steinkohlenteer kann bestätigt werden. Ein Aussetzen der Behandlung läßt jedoch die Epidermisdicke wieder ansteigen. Wird nach der Behandlungspause die Teerapplikation fortgeführt, kommt es zu einer stärkeren Ausbildung der Akanthose als bei Abbruch der Behandlung. Hieraus ergibt sich, daß bei einer länger durchgeführten Teerapplikation die entzündlichen Reaktionen der Haut noch verstärkt werden.

Eine Intervallbehandlung zeigt keine "positiv therapeutische Wirkung" auf die Akanthose.

Im II. Versuch wurde 10%iger Steinkohlenteer 20 Tage lang auf die Östrogenakanthose der Meerschweinchenzitze aufgetragen. Wie Abb. II. zeigt, bewirkt diese Teerausfertigung nur am ersten Tag eine geringe Reduktion der Epidermis. Bei Fortführung der Behandlung erweist sich der 10%ige Steinkohlenteer als Reizfaktor für die akanthotische Zitzenhaut, denn die Epidermisdicke nahm weiterhin zu und zeigte am 9. Tag der Behandlung die grösste Ausbildung, (AVF = 1,34).
Auch das inter- und intrazelluläre Ödem im Str. spinosum sowie die entzündlichen Reizerscheinungen im Corium waren stärker ausgeprägt als auf der leer geriebenen Kontrollzitze.
Die anfänglich beobachtete Reduzierung der akanthotischen Epidermis scheint auf eine Gefäßwirkung am cutan-vaskulären Netz zurückzuführen zu sein, wie sie von UNNA (43) beschrieben worden ist. Möglicherweise ist es hierbei zu einer Vasokonstriktion mit nachfolgender Verringerung der Exsudation gekommen.
KESPER (27) weist nach kurzer Behandlung mit reinem Steinkohlenteer einen "positiv therapeutischen " Einfluß nach. Dieser reicht jedoch bei der 10%igen Ausfertigung nicht aus, um eine Abnahme der Akanthose und der entzündlichen Hauterscheinungen zu bewirken. Es kommt vielmehr schon zu Behandlungsbeginn zu der bei KESPER ab 9. Tag beobachteten Verstärkung der Akanthose. Die nach Absetzen der Behandlung am 20. Tag erfolgte Verminderung der Epidermisdicke scheint durch die Beendigung des Teerreizes bedingt zu sein.
Normale Rückbildungsvorgänge der akanthotischen Zitzenepidermis der Meerschweinchen spielen vermutlich auch eine Rolle.

Im Versuch III sollte geklärt werden, ob eine 2%ige Steinkohlenteerkonzentration eine günstigere Wirkung als die 1o%ige Ausfertigung des Teers auf die Zitzenakanthose entfaltet.
Wie aus Abb. III und Tabelle 4 hervorgeht, ist kein wesentlicher Unterschied festzustellen.
Während 1o%iger Steinkohlenteer am 2. Behandlungstag noch eine geringgradige Verminderung der Epidermisdicke bewirkt, tritt bei der 2%igen Ausfertigung dieser Effekt nicht mehr auf. Dagegen zeigen sich gleich zu Beginn der Teerapplikation die beim 1o%igen Steinkohlenteer beschriebenen histologischen Veränderungen.
Der "positiv therapeutische" Einfluß, wie er beim reinen Steinkohlenteer beschrieben worden ist, reicht bei dieser Konzentration nicht aus, um eine Reduzierung der Akanthose bewirken zu können.

Im Versuch IV ließ die 2%ige Ichthyolbehandlung schon zu Beginn eine deutliche Verminderung der Epidermis erkennen, AVF = 0,76).
Die antiakanthotische Wirkung hält jedoch, wie Abb. IV und Tabelle 5 zeigen, nicht über die Dauer der Behandlung bis zum 8. Tag an. Die Epidermis wird nicht weiter vermindert, sondern erfährt durch die entzündlichen Reize des niedrig konzentrierten Ichthyols eine gegenteilige Wirkung. Der von KESPER (27) beschriebene hohe Grad der Akantholyse (AVF = 0,53) konnte bei dieser Ausfertigung nicht festgestellt werden.
Bei der Behandlung kam es zu einer mäßigen Abnahme des inter- und intrazellulären Ödems im Str. spinosum und der Entzündungszeichen im Corium. Die nach Absetzen der Behandlung festgestellte Reduzierung der Epidermis scheint durch den Fortfall des medikamentösen Reizes bedingt zu sein, wie schon die niedrigen Konzentrationen des Steinkohlenteers zeigten.

0,5%iges Brillantgrün bewirkt in Versuch V gleich zu Beginn der Behandlung eine Epidermisverbreiterung, die noch bis zum 9. Tag zunimmt, (AVF = 1,17).
Die toxische Wirkungsweise dieses Triphenylfarbstoffes zeigte sich auch in der Ausbildung von zusammenhängenden Krusten und kleinen intraepidermal gelegenen Pusteln im Bereich des Zitzenvorhofes. An den Zitzen selber traten diese Effloreszenzen nicht auf, was auf eine Lokalisationsabhängigkeit der Pustelbildung vom Follikelepithel schließen läßt.
Die in den folgenden Tagen festgestellte Reduktion der Akanthose scheint ebenfalls durch Beendigung des medikamentösen Reizes verursacht zu sein.
Siehe Abb. V und Tabelle 6.
Die von ORTH (31) bei 2%igem Brillantgrün beschriebenen Abhebungen der Epidermis konnten nicht beobachtet werden.

Es besteht auch die Möglichkeit, daß die geringe Epidermisverminderung durch Auswirkungen der abgelösten Krusten am Zitzenvorhof und der damit verbundenen Reepithelisierung begründet ist.
Die Konzentration von o,5%igem Brillantgrün liegt noch oberhalb der Grenzkonzentration, bei der diese toxischen Reaktionen nicht mehr auftreten sollen.

Die entzündlichen Reizwirkungen der niedrig konzentrierten Steinkohlenteere finden neben den hohen Akanthosegraden und den histologischen Veränderungen in mäßigen Haarverlusten im Bereich der Hautareale um den mit Teeren behandelten Zitzenvorhof ihren Ausdruck. Wenn dieser Epilationseffekt teilweise auf mechanische Einwirkungen zurückzuführen ist, so ist doch anzunehmen, daß entzündliche Reize des niedrig konzentrierten Steinkohlenteers einen Haarverlust auf der Meerschweinchenhaut bewirken.

Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen steht die therapeutisch genutzte, haarwachstumsstimulierende Wirkung des niedrig konzentrierten Teerspiritus auf die menschliche Haut.

Auch bei mit Lichenifikation einhergehenden Dermatosen werden schwach konzentrierte Steinkohlenteerpräparate verwandt.
Somit erheben sich Zweifel bezüglich des übereinstimmenden Verhaltens von Meerschweinchenhaut und der menschlichen Epidermis.

Von einigen Autoren (9,1o,44) werden die im Akanthosetest gewonnenen Ergebnisse für auf die menschliche Haut übertragbar gehalten. Ob dieses auch für die vorliegenden tierexperimentell gewonnenen Untersuchungsergebnisse zutrifft, muß vorsichtig beurteilt werden. Von HEITE, LUDWIG und PLAUT (17) wird hierzu betont, daß der Akanthosetest zur Prüfung von Salben und Salbengrundlagen nur unter strenger Kritik verwertbar sei. OBERSTE - LEHN und WIEMANN (3o) sind der Meinung, daß bei den Akanthoseversuchen die Epidermisverbreiterung nicht durch die Wirkung der einzelnen getesteten Substrate aufgetreten, sondern durch schräges Schneiden der Follikelepithelien bei der histologischen Aufarbeitung vorgetäuscht sei.
Da bei genormter Untersuchungstechnik in der vorliegenden Arbeit echte Verbreiterungen der haarlosen Zitzenepidermis festgestellt wurden, kann dieser Auffassung widersprochen werden.

Ein kritisches Abwägen der vorliegenden Ergebnisse läßt die Schlußfolgerung zu, daß der bei KESPER (27) geprüfte 1oo%ige Steinkohlenteer nur kurzzeitig appliziert eine antiakanthotische Wirkung entfalten kann.
Bei längerer Medikation kommt es zu einer hochgradigen Akanthose. Die 2%ige und 1o%ige Ausfertigung von Steinkohlenteer scheinen weniger für die Behandlung von lichenifizierten Dermatosen geeignet zu sein.

Hier stimmen die tierexperimentell gewonnenen Ergebnisse beim Meerschweinchen nicht mit der klinischen Erfahrung überein, denn die Dermatotherapie lehrt, daß sich bei der Behandlung von chronischen Ekzemen, Lichen chronicus Vidal und Psoriasis sowie ihrer Nachbehandlung niedriger konzentrierte Teerausfertigungen auch bewährt haben, wenngleich eine stärkere Reduktion der lichenifizierten Haut durch reinen Steinkohlenteer oder ein Gemisch aus reinem Steinkohlenteer und Ichthyol im Verhältnis 1:1 bewirkt wird. Die Möglichkeit, daß das Ichthyol dabei eine Akanthosereduzierung bewirkt, kann durch das experimentell gewonnene Ergebnis mit Ichthyol untermauert werden.

Aus den vorliegenden Ergebnissen muß gefolgert werden, daß der Akanthosetest zwar ein Kriterium für den Irritationseffekt einer Substanz, möglicherweise auch für ihre akanthogene Wirkung darstellt. Einen endgültigen Aussagewert über den Effekt eines Therapeuticums in der dermatologischen Praxis kann diese Testmethode jedoch nicht mit Sicherheit machen.
Wegen der scheinbar andersartigen Reaktionsweise der Meerschweinchenhaut sind die vorliegenden Untersuchungsergebnisse dieser Testmethode nur mit gewisser Vorsicht auf die menschliche Haut übertragbar.
Die Wirkungsweise der einzelnen Testsubstanzen auf die Meerschweinchenhaut scheint nach besonderen, mit den therapeutischen Erfahrungen nicht ganz übereinstimmenden Regeln zu verlaufen.

VII: Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wird über die Wirkung von Steinkohlenteer, Ichthyol und Brillantgrün in niedriger Konzentration sowie von reinem Steinkohlenteer in Intervallbehandlung auf eine durch Östrogen an der Meerschweinchenzitze hervorgerufene Akanthose berichtet.
Steinkohlenteer 100% ist bei dreitägiger Intervallbehandlung in hohem Maße akanthogen. Es werden deutliche entzündliche Reizwirkungen festgestellt.

Steinkohlenteer 10% in Carbowachs 400 ruft nach einer schwachen Depression der Akanthose zu Beginn der Behandlung im weiteren Verlauf eine mäßige Akanthose hervor.

Steinkohlenteer 2% in Carbowachs 400 wirkt von Anfang an schwach akanthogen. Bis auf die etwas geringere Akanthose verhält er sich wie 10%iger Steinkohlenteer.

Ichthyol 2% in Carbowachs 400 bewirkt eine schwache Verringerung der Epidermisbreite sowie eine leichte Rückbildung der entzündlichen Reaktionen.

Brillantgrün 0,5% in Azeton ist ein schwacher akanthogener Effekt zuzusprechen. Es kommt am Zitzenvorhof zu toxischen Erscheinungen mit Pustelbildung.

Weder reiner Steinkohlenteer in Intervallbehandlung noch schwach konzentrierte Steinkohlenteere zeigen einen günstigen therapeutischen Effekt.

VIII: A B B I L D U N G E N und T A B E L L E N

Tag	Tier	AVF	Mittelwert
9	1	3,03	3,30
	2	4,52	
	3	2,37	

Tabelle: 1 Östradiol 0,002%
Applikationsdauer: 9 Tage

Vorversuch zur Bestimmung der durch Östradiol hervor gerufenen Akanthose.

Tag	Tier	AVF	Mittelwert	
1	1	1,08		
	2	1,01	1,05	
	3	1,05		
2	1	0,93		
	2	0,92	0,92	
	3	0,90		
5	1	0,84		
	2	1,16	0,98	
	3	1,02		
8	1	1,01		
	2	1,08	1,11	
	3	1,25		
11	1	1,65		
	2	1,86	1,69	ab 8. Tag mit Teerapplikation
	3	1,58		
11	1	1,14		
	2	1,19	1,26	ab 8. Tag ohne Teerapplikation
	3	1,41		

Tabelle: 2

Steinkohlenteer 100%
Applikationsdauer: siehe Abb. I

Tag	Tier	AVF	Mittelwert
1	1	0,87	
	2	0,86	0,82
	3	0,75	
2	1	1,02	
	2	0,78	0,98
	3	1,10	
9	1	1,50	
	2	1,35	1,34
	3	1,20	
11	1	1,29	
	2	1,21	1,25
	3	1,25	
16	1	1,24	
	2	1,16	1,17
	3	1,10	
19	1	1,12	
	2	1,22	1,21
	3	1,28	
21	1	1,17	
	2	1,30	1,26
	3	1,32	
25	1	1,08	
	2	1,21	1,16
	3	1,19	
30	1	1,12	
	2	1,09	1,06
	3	0,98	

Tabelle: 3

Steinkohlenteer 10%

Applikationsdauer: 20 Tage

Tag	Tier	AVF	Mittelwert
1	1	1,02	
	2	0,96	1,02
	3	1,09	
2	1	1,19	
	2	1,21	1,12
	3	0,94	
9	1	1,24	
	2	1,20	1,28
	3	1,38	
11	1	1,21	
	2	1,10	1,15
	3	1,16	
16	1	1,00	
	2	1,21	1,09
	3	1,08	
19	1	0,89	
	2	1,16	1,12
	3	1,32	
21	1	1,07	
	2	1,30	1,15
	3	1,08	
25	1	0,96	
	2	1,21	1,11
	3	1,18	
30	1	0,96	
	2	1,00	1,02
	3	1,10	

Tabelle: 4

Steinkohlenteer 2%
Applikationsdauer: 20 Tage

Tag	Tier	AVF	Mittelwert
1	1	0,92	0,97
	2	0,98	
	3	1,05	
2	1	0,95	0,92
	2	0,93	
	3	0,87	
5	1	0,74	0,76
	2	0,71	
	3	0,82	
9	1	0,90	0,96
	2	0,94	
	3	1,04	
11	1	0,92	0,86
	2	0,77	
	3	0,89	
16	1	0,78	0,82
	2	0,83	
	3	0,84	
30	1	1,01	0,99
	2	0,94	
	3	1,02	

Tabelle: 5

Ichthyol 2%
Applikationsdauer: 9 Tage

Tag	Tier	AVF	Mittelwert
1	1	1,15	
	2	1,00	1,02
	3	0,92	
2	1	1,04	
	2	1,05	1,02
	3	0,97	
9	1	1,20	
	2	1,20	1,17
	3	1,12	
11	1	0,93	
	2	1,12	0,97
	3	0,87	
16	1	1,11	
	2	1,07	1,10
	3	1,14	
30	1	1,10	
	2	1,02	1,03
	3	0,98	

Tabelle: 6

Brillantgrün 0,5%
Applikationsdauer: 9 Tage

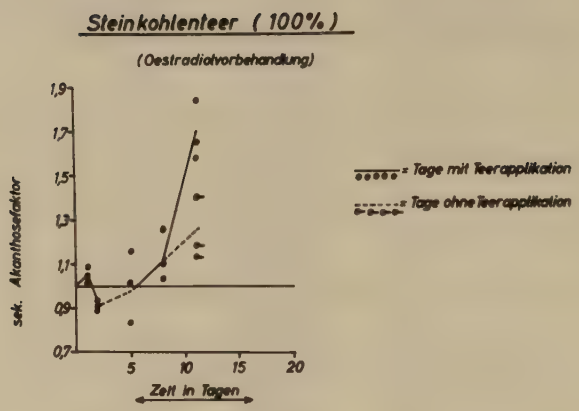

Abb. I Steinkohlenteer 100%
Applikationsdauer: siehe Kurve

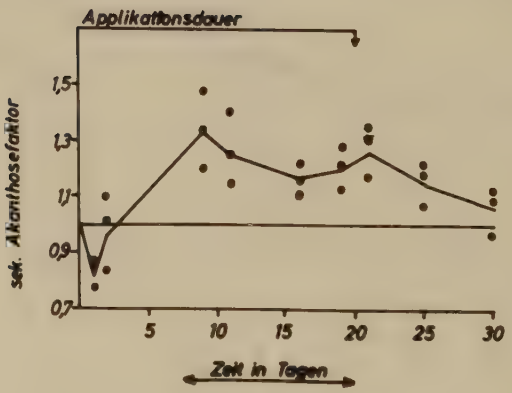

Abb. II Steinkohlenteer 10%
Applikationsdauer: 20 Tage

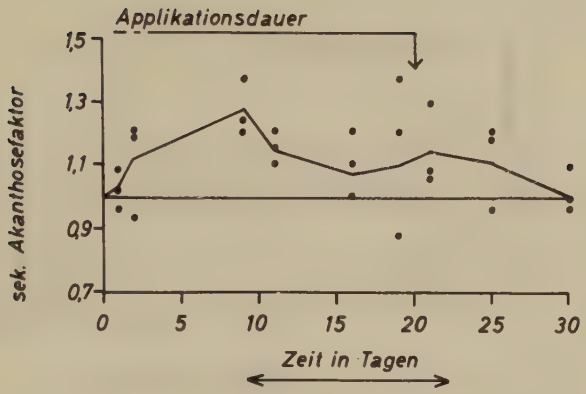

Abb. III Steinkohlenteer 2%
Applikationsdauer: 20 Tage

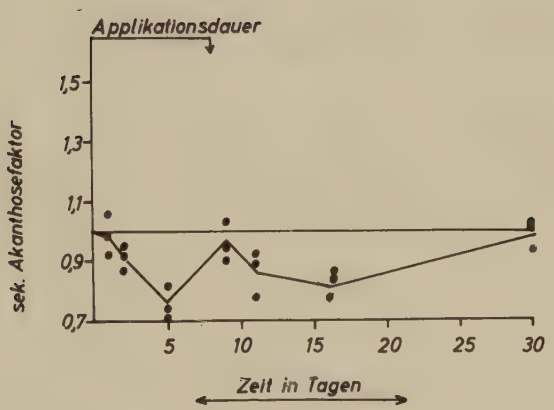

Abb. IV Ichthyol 2%
Applikationsdauer: 9 Tage

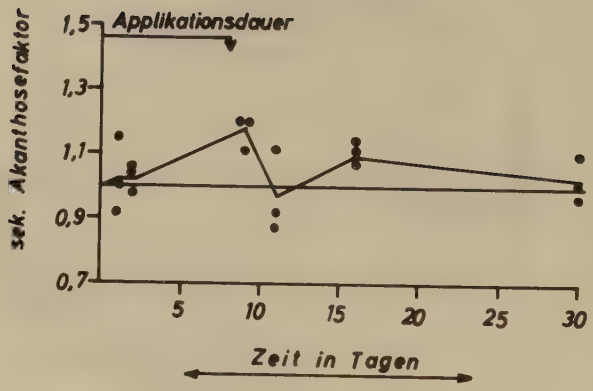

Abb. V Brillantgrün 0,5%
Applikationsdauer: 9 Tage

IX: L I T E R A T U R

1) Berres, H.H. Morphologische Veränderungen der Meerschweinchenhaut nach Salbeneinwirkung, Arch. Derm. Syph. 194, 259 - 269 (1952).

2) Berres, H.H. Morphologie und Genese der Hautveränderungen durch Salben, I. Mitteilung, Arch. klin. exp. Derm. 203, 541 - 555 (1956).

3) Berres, H.H. Morphologie und Genese der Hautveränderungen durch Salben, II. Mitteilung, Arch. klin. exp. Derm. 203, 556 - 569 (1956).

4) Bujard, E., W. Jadassohn und R. Paillard, Action de quelques hydrocarbures sur l'épiderme, Dermatologica 106, 161 - 165 (1953).

5) Bujard, E., W. Jadassohn und R. Brun, Expériences sur l'acanthose chez le cobaye, Dermatologica 114, 171 - 177 (1957).

6) Bujard, E., W. Jadassohn und R. Brun, De l'effet prolongé d'une seule application locale d'um oestrogène sur la tètine du cobaye mâle, Dermatologica 110, 232 - 235 (1959).

7) Bujard, E., W. Jadassohn und R. Paillard, Acta allerg. (Kopenhagen) 6, 161 - 167 (1953).

8) Butscher, E.O., The effekts of applications of various substances on the epidermis of the rat, J. Invest. Dermat. 16, 85 - 90 (1951)

9) Czetsch-Lindenwald, H. und F. Schmidt-La Baume, Salben - Puder und Externa, S. 1 - 84 und 219 - 228 Springer Verlag, Bln., Heidelb., Göttingen (1950).

10) Czetsch- Lindenwald, H. und F. Schmidt- La Baume, Die äusseren Heilmittel, 1950 - 1955, S. 26, Springer Verlag, Bln., Heidelb., Göttingen (1956).

11) Dunaif, Ch.B. und J.C. Finerty, The effects of estrogen administration upon epidermel proliferation, J. Invest. Dermat., 15, 363 - 371 (1950).

12) Gaudin, P. Acanthose par Chrysarobine, Vaseline et Frottement, Dermatologica, 97, 208 - 215 (1948).

13) Gottron, H.A. und W. Schönfeld, Dermatologie und Venerologie Band III., Teil I.

14) Haxthausen, H. Die therapeutische Wirkung von Hydrocortisonsalbe und Teer auf experimentell hervorgerufene ekzematöse Reaktion. Dermetologica, 115, 272 - 276 (1957).

15) Heite, H.J. und K. Ritte, Fehlerkritische Studie der Epidermisbreite beim Akanthosetest. Dermetologica, 124, 406 - 418 (1962).

16) Heite, H.J. und F. Rommel, Über den Einfluß von Hydrocortison bzw. Prednisolon auf die experimentelle Akanthose, Derm. Wschr. 138, 1005 - 1014 (1958).

17) Heite, H.J., M. Ludwig und R. Plaut, Zur Kritik des Begriffes Akanthose "Faktor", Dermatologica, 118, 27 - 43 (1959).

18) Hodara, M., Histologische Untersuchung über die Wirkung des Chrysarobins, Mh. prakt. Derm. 30, 53 - 69 (1900)

19) Hodara, M., Histologische Untersuchung über die Wirkung des Chrysarobins, Mh. prakt. Derm. 31, 261 - 268(1900)

20) Höfs, W. und W. Tunger, Akanthose- und Keratosetest als Prüfmethoden für Salbengrundlagen, Derm. Wschr. 139, 97 - 115 (1959).

21) Hopf, G., Die Teerbehandlung in der Dermatologie, Zeitsch. f. Haut-, und Geschl. Krh. 23, 166 - 171 (1957).

22) Jadassohn, W., Zur Wirkung von Chrysarobin auf die Haut, Schweiz. med. Wschr. 74, 1143 - 1149 (1944).

23) JadassohnW., R. Brun und E. Bujard, Die Meerschweinchenhaut als dermatologisches Testobjekt, Arch. klin. exp. Derm., 210, 322 - 326 (1960).

24) Jadassohn, W., E. Uelinger und H.E. Fierz, Über die Wirkung von weiblichen Sexualhormonen auf das Zitzenepithel des Meerschweinchens, Schweiz. med. Wschr. 71, 6 -8 (1941).

25) Jadassohn, W., H.E. Fierz und R. David, Die Wirkung von Sexualhormonen auf die Zitze und Brustdrüse des Meerschweinchens, Vjschr. d. Naturf. Ges. Zürich, 88, (1943)

26) Keining, E. und O. Braun-Falco, Dermatologie und Venerologie, J.F.Lehmanns Verlag (1961).

27) Kesper, H., Über den Einfluß einiger Teere auf die tierexperimentell erzeugte Akanthose, Inauguraldissertation, Marburg (1965).

28) Miescher, G. Über das Wesen und die Therapie des Ekzems, Fortsch. prakt. Dermat. und Venerol. Springer Verlag, Bln., Heidelb. und Göttingen (1955)

29) Møller, K.O., Pharmakologie,
Verlag B. Schwabe und Co. Basel, Stuttgart (1961).

30) Oberste-Lehn,H. und F.W. Wiemann, Die Meerschweinchenhaut als dermatologisches Testobjekt,
Arch. klin. exp. Derm. 209, 539 - 550 (1959).

31) Orth, F. Über die Wirkung einiger differenter Antiekzematica auf die normale Meerschweinchenhaut,
Inauguraldissertation, Marburg (1965).

32) Paetzold, O.H. Ref: Derm. Wschr. 147, 509 - 511 (1963).

33) Schaaf, F. und F. Gross, Die Reaktion der Haut gegenüber äusserlich applizierten Stoffen,
Dermatologica 106, 170 - 175 (1953).

34) Schaaf, F. und F. Gross, Tierexperimentelle Untersuchungen mit Salben und Salbengrundlagen,
Dermatologica 106, 357 - 378 (1953).

35) Schaaf, F. Die Meerschweinchenhaut als dermatologisches Testobjekt,
Arch. klin. exp. Derm. 210, 327 - 330 (1960).

36) Schaaf, F. und F. Gross, Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Steroiden auf die Haut,
Arch. klin. exp. Derm. 205, 312 - 320 (1957).

37) Schaaf, F. Akanthosetest mit Teer und Teerkohlenwasserstoffen,
Dermatologica 115, 374 - 381 (1957).

38) Schaaf, F. Chemische Konstitution und Wirkung im Akanthosetest,
Dermatologica 123, 362 - 374 (1961).

39) Siemens, H.W., Allgemeine Diagnostik und Therapie der Hautkrankheiten, S.168 - 192
Springer Verlag, Bln., Heidelb., Göttingen (1952).

40) Stadlin, W. Helvet. chem. Acta 28, 415 (1945).

41) Studer, A. und J.R. Frey, Über Hautveränderungen der Ratte nach großen Dosen von Vitamin A,
Schweiz. med. Wschr. 79, 382 - 384 (1949).

42) Studer, A. und J.R. Frey, Wirkungen von Cortison auf die ruhende und mit Vitamin A oder Testosteron-propionat zur Proliferation gebrachte Epidermis der Ratte,
Dermatologica 104, 1 - 18 (1952).

43) Unna, P.G. Ekzem, im Handb. der Haut-, und Geschl. Krh. Band II, 169 - 393 (1905)
Hrsg. von F. Mrâcek, Alfred Hölder Verlag Wien.

44) Vonkennel, J. Die Bedeutung der Salbengrundlagen für die Therapie und Kosmetik,
Dtsch. Apoth. Ztg. 91, 776 (1951).

45) Werle, H. Über den Effekt von Enzyminhibitoren auf die Epidermisdicke im Akanthosetest,
Inaugural-Dissertation, Mainz (1961).

Herrn Prof. Dr. O. Braun-Falco und
Herrn Doz. Dr.Dr. K. Salfeld möchte ich für die Überlassung des Themas und für die Arbeitsmöglichkeit an der Dermatologischen Universitätsklinik Marburg hiermit besonders danken.

Lebenslauf

Am 18.9.1938 wurde ich als Sohn des Dr.med.H.Schotola und seiner Ehefrau Adele, geborene Krug, in Chemnitz geboren. Von Ostern 1945 bis Ostern 1950 besuchte ich die Volksschulen in Hardegsen/Solling und Paderborn. Meine weitere Ausbildung erfolgte am Gymnasium Theodorianum in Paderborn und am Gymnasium Canisianum in Lüdinghausen/Westf. Wegen Umzugs nach Ernsthausen/Kreis Frankenberg wechselte ich Ostern 1957 auf das Gymnasium Edertalschule nach Frankenberg über. Hier legte ich Ostern 1960 die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1960 begann ich das Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg. Hier legte ich im Wintersemester 1960/61 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Sommersemester 1962 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach dem ersten klinischen Semester in Marburg und einem einsemestrigen Studium an der Universität Innsbruck setzte ich ab Wintersemester 1963/64 meine klinische Weiterbildung an der Universität Marburg fort. Am 22.4.1966 heiratete ich Fräulein Ingrid Hoos. Am 15.6.1966 bestand ich nach 6 klinischen Semestern die ärztliche Prüfung in Marburg. Vom 1.7.1966 bis 31.12.1966 arbeitete ich als Assistent in der Pädiatrischen Klinik und vom 1.1.1967 bis 30.6.1967 in der Medizinischen Klinik des Kantonsspitals Aarau. Anschließend übernahm ich 2 vierwöchige Landpraxisvertretungen in Mellingen/Schweiz und Gachnang/Schweiz. Vom 1.10.1967 bis 31.1.1968 war ich in der Chirurgischen Abteilung des Stadt- und Kreiskrankenhauses Minden/Westf. als Medizinalassistent tätig.
Seit 1.2.1968 arbeite ich als Medizinalassistent in der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Völklingen/Saar.

Heimatanschrift: 3559 Ernsthausen, Schulstr.7
Derzeitige Wohnung: 662 Völklingen, Kreiskrankenhaus

Folgende Herren Professoren und Dozenten waren in Innsbruck meine akademischen Lehrer:

Ganner, Hittmair, Hörbst, Scharfetter, Scheminsky, Tapfer.

Folgende Herren Professoren und Dozenten waren in Marburg meine akademischen Lehrer:

Berendes, Bommer, Braun-Falco, Bücher, Dimroth, Dittrich, Drawert, Du Mesnil de Rochemont, Exner, Franke, Gedigk, Hamm, Hartmann, Hensel, Hess, Heuser, Hildebrandt, Huber, Jakob, Kottmeyer, Lang, Linneweh, Mahr, Martini, Marx, Mattes, Neubauer, Niessing, Overbeck, Petry, Rohen, Salfeld, Sauer, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmitz, Schölmerich, Schrappe, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Stender, Straub, Streicher, Walcher, Wendt, Würtele.